



EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la enfermedad de Crohn: Infiximab

La incidencia de la enfermedad de Crohn ha aumentado en nuestro medio. Aunque se trata de una enfermedad incurable, se han desarrollado nuevas alternativas de tratamiento –anticuerpos monoclonales (infiximab)– cuyo uso podría reportar beneficios sobre los tratamientos convencionales, en algunos casos graves de la enfermedad.

2 • Tribuna Terapéutica

Lipodistrofia e inhibidores de la proteasa

El uso de medicamentos antirretrovirales inhibidores de la proteasa en pacientes con infección por VIH se ha asociado con un síndrome de lipodistrofia que puede llevar al incumplimiento del tratamiento en estos pacientes.

1 Utilización de medicamentos

Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la enfermedad de Crohn: infiximab

RESUMEN

La enfermedad de Crohn es una afección crónica que evoluciona por brotes con intervalos de remisión de duración variable. En la última década, se han producido algunos avances en su tratamiento, destacando en este sentido tanto las mejoras en la formulación de algunos medicamentos, como la incorporación al arsenal terapéutico de nuevos agentes para su tratamiento. Entre éstos, destaca la reciente comercialización de infiximab para el tratamiento de las formas graves que no responden al tratamiento con corticoesteroides o/y inmunosupresores. Aunque su uso podría representar un recurso terapéutico de utilidad para algunos pacientes, la experiencia disponible sobre su eficacia y seguridad es limitada, siendo necesario más estudios que aclaren algunos aspectos mal conocidos.



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa son enfermedades inflamatorias intestinales de curso crónico y etiología todavía desconocida. Su incidencia presenta importantes diferencias geográficas: así, algunos estudios epidemiológicos indicaban que la incidencia de estas enfermedades era de tres a cinco veces más alta en los países del norte de Europa que en España, lo que ha sugerido que los factores ambientales (y los estilos de vida) podrían desempeñar un importante papel en su etiología (1,2). Estudios más recientes muestran que la incidencia de colitis ulcerosa en nuestro país es significativamente inferior a la de los países del norte; mientras que, la de EC se encuentra entre la del norte y otros países mediterráneos (2).

La EC se caracteriza por la presencia de una inflamación crónica (segmentaria y transmural) del tracto gastrointestinal que puede afectar a cualquier parte mismo, si bien su localización

más frecuente es el ileon distal y colon; de forma adicional, del 20-40% de los pacientes desarrollan fístulas, especialmente enterocutáneas o perianales (3). La enfermedad aparece preferentemente en jóvenes (20-30 años), observándose un segundo pico de mayor incidencia a los 50-60 años (2,4). La EC se presenta con una importante variabilidad en cuanto a localización y complicaciones (4). El tabaquismo constituye un factor de riesgo; los fumadores presentan un mayor número de recidivas y complicaciones (1,5).

Los principales síntomas asociados a la enfermedad, son: diarrea, dolor abdominal, aparición de fístulas y pérdida de peso; en algunos pacientes también se presenta obstrucción intestinal, presencia de masas intraabdominales y abscesos (3). La enfermedad puede disminuir considerablemente la calidad de vida de los pacientes, pudiendo afectar su autoestima e interferir sus actividades sociales normales (3,6).

La desaparición completa de los síntomas inflamatorios se conoce como remisión clínica, y se corresponde con el máximo grado de respuesta a un tratamiento (7). Resulta de importancia conocer que en los estudios endoscópicos, se observa una baja correlación entre la desaparición de los síntomas y la curación de las lesiones mucosas (8); Así, el tratamiento de la EC puede producir una mejora de la sintomatología (incluso su completa desaparición) sin que se observe la curación de la mucosa inflamada (7).

TRATAMIENTO: OBJETIVOS

El tratamiento de la EC tiene carácter paliativo y no curativo (4,6,9). Los objetivos del tratamiento de la EC radican en aliviar los síntomas; inducir y mantener la remisión de la sintomatología; inducir la curación de la mucosa, promover la curación y cierre de las fístulas; conseguir un balance nutricional adecuado y modificar el proceso patológico subyacente (3-5). Este dependerá tanto de la localización de la enfermedad, como del proceso patológico subyacente y de su forma de presentación: inflamación, obstrucción, absceso, fístula (1,4,5); requiriéndose una adaptación continua del régimen de tratamiento de cada paciente de acuerdo con su respuesta (4).

La educación del paciente resulta un aspecto esencial del tratamiento, tanto para familiarizarlos con las características de su enfermedad, como para involucrarlos en cuanto a las decisiones a tomar sobre el mismo (1,5,6). En este sentido, los grupos de apoyo social constituyen un importante recurso informativo y de apoyo para estos pacientes (3).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Aunque la EC y la colitis ulcerosa son entidades nosológicas diferenciadas, se utilizan los mismos agentes farmacológicos en su tratamiento (tabla 1). Entre ellos, los encaminados a interferir con la función inmu-

ne, como los derivados del ácido aminosalicílico; así como, algunos antibióticos, agentes inmunomoduladores y corticosteroides (3,10). De forma adicional, también se utiliza en estos pacientes tratamientos dietéticos y cirugía (3,5).

- Derivados del ácido aminosalicílico:

Las diferentes opciones disponibles (sulfasalazina, mesalazina y olsalazina) actúan liberando mesalazina o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), con acción antiinflamatoria tópica sobre la mucosa intestinal inflamada (3,7). **La sulfasalazina (Salezopyrina®)** -disponible desde los años 70- se metaboliza por la acción bacteriana en el ileon terminal y colon, dando lugar al metabolito activo mesalazina y a sulfapiridina (6,11). Esta última, puede ser absorbida causando efectos adversos en el 15-30% de los pacientes (10). La mesalazina resulta escasamente absorbida, siendo excretada en su mayoría inalterada con las heces (6,11). Por vía oral, la **olsalazina (Rasa®)** alcanza el colon e ileon terminal prácticamente inalterada, donde se transforma en mesalazina por acción de la flora intestinal (6,11). Por último, la **mesalazina (Lixaco®, Claversal®)** en forma de preparados pH-dependientes libera el fármaco en el ileon terminal y colon; mientras que, los supositorios, alcanzan la parte más distal del colon (6,11). Aunque la administración de enemas o supositorios de mesalazina puede ayudar al control de los síntomas

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

Medicamento	Actividad sobre el colon	Actividad sobre intestino delgado	Indicaciones aprobadas en España (*)	Riesgo relativo de efectos adversos
DERIVADOS DEL ÁCIDO 5-AMINOSALICÍLICO				
Sulfasalazina	+++	+	Colitis ulcerosa	Intermedio
Olsalazina	+++	+	Colitis ulcerosa	Bajo-Intermedio
Mesalazina	++/+++	+/++	Colitis ulcerosa	Bajo
Mesalazina (rectal)	+++		Colitis ulcerosa	Muy bajo
ANTIBIÓTICOS				
Metronidazol	++	++	Enf. inflamatoria intestinal	Intermedio
Ciprofloxacino	++	++	Ninguna	Intermedio
CORTICOESTEROIDES				
Administración oral	+++	+++	Enf. inflamatoria intestinal	Muy elevado
Administración rectal	+++		Colitis ulcerosa	Bajo (evitar uso crónico)
Budesonida oral	+++	+++	Enfermedad de Crohn	Intermedio
Budesonida rectal	+++		Colitis ulcerosa	Bajo
INMUNOSUPRESORES				
Mercaptopurina	+++	+++	Enf. inflamatoria intestinal	Elevado
Metotrexato	+++	+++	Ninguna	Elevado
ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-TNF				
Infliximab	+++	+++	Enfermedad de Crohn	Elevado

(*): En el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal que engloba la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Tabla 1. Modificada de 6.

cuando están afectadas las últimas porciones del colon, su eficacia no se ha puesto de manifiesto en ensayos clínicos controlados (9).

Los aminosalicilatos, constituyen la primera opción de tratamiento para los pacientes con EC activa de gravedad leve a moderada (3,5,7,12); a pesar de no ser tan eficaces como los corticosteroides, ofrecen beneficios en cuanto a mantener la fase de remisión, especialmente cuando se administran en dosis elevadas tras resección quirúrgica (4,7,9). A diferencia de lo que ocurre en la colitis ulcerosa (13,14), en la EC parece que los nuevos derivados (olsalazina y mesalazina) –considerablemente más caros– presentarían beneficios en cuanto a mayor eficacia y menor frecuencia de efectos adversos sobre la sulfasalazina, en pacientes intolerantes o que no respondan al tratamiento con ésta (5,7). Una minoría de los pacientes tratados con mesalazina o sulfasalazina pueden desarrollar pancreatitis, hepatitis y manifestaciones de toxicidad renal (nefritis intersticial); y, con menor frecuencia, pulmonitis, hipoacusia o pericarditis (1,3,4). El principal efecto adverso asociado a la olsalazina, es la aparición de diarrea secretoria, que afecta al 5-10% de los pacientes (6). Independientemente del derivado empleado, y de la forma farmacéutica utilizada, alrededor del 20-25% de los pacientes no responden al tratamiento con estos agentes (3,9).

- **Antibióticos:** Se dispone de algunas evidencias que sugieren que la flora bacteriana juega un importante papel (tal vez, como substrato antigénico) en la patogenia de la EC (6), lo que contrasta con la escasa información disponible (7). El metronidazol ha sido el antimicrobiano más utilizado, mostrando en algún estudio –a dosis de 20 mg/Kg– una eficacia similar a la sulfasalazina en el tratamiento de la EC activa (de gravedad leve a moderada), especialmente cuando existe afectación perianal (3,4,6,7,9). El tratamiento prolongado con metronidazol, a altas dosis, puede ocasionar alteraciones gastrointestinales (náuseas), intolerancia al alcohol y neuropatía periférica irreversible (1,3,4,6). Aunque se dispone de algunas evidencias sobre la eficacia de la asociación metronidazol + ciprofloxacino, estas no provienen de estudios controlados (4,9).

- **Corticosteroides:** Constituyen los fármacos más frecuentemente utilizados en el tratamiento a corto plazo de las formas activas (de gravedad leve a moderada) de la EC (1,3,4,6,7,9); de manera que numerosos pacientes precisan la administración de corticosteroides orales (prednisona, prednisolona), especialmente cuando no se consigue la remisión tras el tratamiento con aminosalicilatos (1,5). En las formas más graves de la EC (o cuando exista obstrucción intestinal) se

precisa la administración vía i.v. de corticosteroides (por ejemplo, hidrocortisona) en medio hospitalario (1,5,6). Es importante conocer que aunque los corticosteroides han mostrado su eficacia en el tratamiento a corto plazo de la EC, su utilidad en el tratamiento de mantenimiento nunca se ha puesto de manifiesto (4,7,15). La administración crónica de corticosteroides sistémicos puede dar lugar a efectos adversos graves, tales como: necrosis aséptica de cadera, osteoporosis, cataratas, hipertensión arterial y diabetes, lo que hace que deba evitarse su uso prolongado (3,6,5,10). Por otro lado, en una proporción sustancial de los pacientes con EC, resulta imposible interrumpir el tratamiento con corticosteroides sin que reaparezcan los síntomas (4,7). La budesonida, un nuevo agente para administración oral y tópica de elevada potencia, parece causar menos efectos adversos sistémicos que los corticosteroides orales (1,3,9). Mientras que en algunos estudios se observó menor eficacia que con prednisolona; en otros, con formulaciones de liberación controlada, se observó una eficacia similar en el tratamiento de las formas ileocecales de la EC aumentando la duración del período de remisión, sin que parezca que mejoren la eficacia (a corto o largo plazo) de los disponibles con anterioridad (5,7).

- **Agentes inmunosupresores:** La introducción en el tratamiento de la EC de ciertos inmunosupresores, como azatioprina y 6-mercaptopurina, ha supuesto un avance en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con enfermedad activa grave (en caso de falta de respuesta, o dependencia a corticosteroides) permitiendo reducir, o incluso eliminar, la necesidad de corticoterapia (1,3,4,9,12,17). Sus principales inconvenientes serían, el retraso en el inicio de la acción (3-4 meses) y el riesgo de aparición de pancreatitis, hepatitis, reacciones alérgicas agudas y de supresión de la médula ósea (leucopenia) tras su administración (3,4,9,12,17). En la EC constituyen alternativas valiosas como tratamiento coadyuvante de las fases activas de la enfermedad (inicialmente, asociada a otras terapias), así como en el tratamiento de mantenimiento crónico tras la remisión, permitiendo reducir el uso de corticosteroides (4,7,9,17,18).

- **Metotrexato:** Este antineoplásico que actúa como antimetabolito del ácido fólico presenta efectos antiinflamatorios mediados por la supresión de la producción de leucotrienos e interleucinas (4,7,9), disponiéndose de algunos estudios controlados que señalan que –en pacientes con EC corticodependiente– permitió reducir la dosis de esteroides (19). Los importantes efectos adversos que se asocian a su uso (depresión de la médula ósea, hepatotoxicidad, neumonitis, etc.) hacen

que deba utilizarse con precaución y bajo estrecha vigilancia clínica (9), existiendo algunas evidencias de que la administración de suplementos de ácido fólico reduciría su toxicidad (4).

OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO

- **Terapia nutricional o dietética:** En los pacientes hospitalizados más graves, se administra nutrición parenteral total consiguiéndose unos índices de remisión de la enfermedad equivalentes a los obtenidos con los corticosteroides; si bien, los índices de recaída son también muy elevados cuando se restaura la alimentación oral (4). También se ha empleado la nutrición enteral como medio de proveer los nutrientes esenciales de forma que se facilite su digestión y absorción. Disponiéndose de algunos estudios que muestran que la administración de dietas elementales (mezclas de aminoácidos simples y por lo tanto sin capacidad antigénica) induce la remisión, aunque de forma menos eficaz que los corticosteroides (20). No obstante, su uso no está muy extendido dado los problemas de cumplimiento con los que se asocia: falta de palatibilidad, monotonía y necesidad frecuente de administración por sonda nasogástrica, etc. (4).

- **Cirugía:** Más de las dos terceras partes de los pacientes precisan intervenciones quirúrgicas a lo largo de la evolución de su enfermedad; desgraciadamente, la recurrencia de los síntomas es frecuente, por lo que debe reservarse para el tratamiento de las complicaciones (3,5,6).

ANTICUERPOS MONOCLONALES: INFLIXIMAB

El infliximab (INF) es un anticuerpo monoclonal quimérico (derivado humano y de ratón) indicado –en la EC– en caso de fallo del tratamiento con corticosteroides o inmunosupresores, especialmente en caso de fístulas (21,22). Su estructura química se corresponde con la de una inmunoglobulina humana G1 presentando una elevada especificidad y afinidad por el factor de necrosis tumoral (TNF- α). Se acepta que actúa principalmente bloqueando los efectos y reduciendo la producción del TNF- α , potente citocina proinflamatoria producida principalmente por los macrófagos activados que están presentes –en elevadas concentraciones– en la mucosa inflamada de los pacientes con EC (7,21). También actúa sobre la cascada del complemento y la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos: linfocitos T y macrófagos (3,7,21).

Sus indicaciones oficiales incluyen, además del tratamiento de la EC resistente a los tratamientos convencionales, el tratamiento de la artritis reumatoide, en asociación con metotrexato (22). Se adminis-

tra exclusivamente por vía i.v., en medio hospitalario, oscilando la dosis eficaz entre 5 y 20 mg/kg. En pacientes con EC activa (moderada a grave) resistentes al tratamiento con corticosteroides se administra en forma de dosis única; mientras que, en las formas fistulizadas se emplean tres infusiones: semanas 0,2 y 6. Las anteriores son pautas en investigación, no estando establecidas ni la dosis, ni las pautas óptimas de tratamiento en cada caso (22,23).

Eficacia:

La experiencia clínica proveniente de estudios controlados con INF es limitada, se dispone de mayor experiencia en cuanto al número de enfermos tratados (series de casos clínicos). En la mayor parte de los estudios clínicos se utilizó como medida de respuesta al tratamiento el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI), que incorpora distintas variables objetivas y subjetivas a las que asigna una puntuación. La puntuación total indica la gravedad de la enfermedad sobre una escala de 0 a 600; valores superiores a 450 indican enfermedad grave, mientras que los inferiores a 150 señalan remisión de la enfermedad (3).

El primer ensayo clínico randomizado y controlado con INF incluía a 108 pacientes con EC de gravedad leve-moderada, cuyo cuadro era resistente a tratamientos previos con mesalazina, corticosteroides o azatioprina. La administración de una única infusión de INF (5, 10 ó 20 mg/Kg), junto a sus tratamientos previos, produjo mejorías significativas frente al placebo; si bien, no se puso de manifiesto la existencia de un efecto relacionado con la dosis, observándose un mayor índice de respuesta (81%) entre los tratados con 5 mg/kg (24). Al finalizar, los pacientes en los que se había observado una respuesta persistente a las 8 semanas de ser tratados con INF, fueron objeto de una segunda randomización, recibiendo 4 infusiones adicionales de INF (10 mg/Kg) cada 8 semanas. A las 44 semanas del inicio, el 62% de los tratados de nuevo con INF continuaban en remisión; en los que recibieron placebo en esta segunda randomización, se observó una duración media del efecto (tras una única inyección de INF) de 37 semanas (25).

La observación, en algunos estudios iniciales, de algunos casos de curación inesperada de fistulas condujo a la realización de estudios para establecer el papel de INF en el tratamiento de las fistulas que se asocian a la EC. Así, se dispone de un ensayo clínico realizado con 94 pacientes con una o más fistulas enterocutáneas (abdominales, perianales) confirmadas por radiología, previamente tratados con corticosteroides, azatioprina, mercaptopurina o derivados del ácido aminosalicílico. Los pacientes con fistulas recibieron, tras su randomización, tres administraciones i.v. de INF (de 5 ó 10 mg/Kg) o placebo. Se consideró que existía respuesta clínica cuando se observaba una reducción de -al menos la mitad de las fistulas, confirmada en dos visitas mensuales sucesivas. El porcentaje

de pacientes en los que se observó respuesta (68% y 56%, respectivamente) así como el índice de respuestas completas (con ausencia de fistulas durante 1 mes) fueron significativamente mayores entre los tratados con 5 ó 10 mg/Kg de INF. La duración media de la respuesta, cuando se produjo, fue de 3 meses (26). Se dispone de algunos estudios controlados endoscópicos que muestran la existencia de una reducción estadísticamente significativa de las lesiones tras el tratamiento con INF (27).

Seguridad

La experiencia toxicológica preclínica con INF es reducida, y proviene -esencialmente- de estudios realizados en chimpancés (23). En el transcurso de los ensayos clínicos realizados en humanos, el 53% de los pacientes experimentaron efectos adversos asociados a INF (24). Los más frecuentes, fueron las infecciones respiratorias altas, cefaleas, náuseas, sinusitis y exantemas (22,23).

Con relación a las infecciones, la administración de INF se ha asociado con un índice de infección doble respecto al placebo. Observándose infecciones graves (neumonías, celulitis y pielonefritis) en el 4% de los pacientes tratados con INF. Cuando se asocia INF a corticosteroides u otros tratamientos inmunosupresores, la incidencia de infecciones graves aumentaba: 7,7% frente al 0,7% (24). El pasado mes de diciembre de 2000, la Agencia Española del Medicamento comunicó que se habían notificado 28 casos de tuberculosis (7 en España), uno con desenlace mortal, emitiendo una serie de recomendaciones (a incluir en su ficha técnica) para descartar la existencia de tuberculosis activa antes de iniciar al tratamiento con INF (28).

En los estudios realizados, se han presentado neoplasias (tumores sólidos y linfomas) en algunos pacientes tratados con INF (29). La experiencia clínica disponible es muy limitada para establecer si el INF aumenta el riesgo de afecciones malignas con respecto a la incidencia espontánea en pacientes con EC (12).

En los estudios clínicos, en el transcurso de las 2 horas siguientes a la primera o segunda administración de INF, hasta el 20% de los pacientes experimentaron reacciones de hipersensibilidad aguda: fiebre, escalofríos, prurito, urticaria, disnea, hipo o hipertensión, etc. (23). El riesgo parece mayor entre los pacientes que han desarrollado anticuerpos anti-INF (7,23); si bien su frecuencia parece reducirse según aumenta la experiencia de manejo del fármaco. Se han descrito algunos casos de reacciones de hipersensibilidad retardada, en algunos pacientes a los 3-10 días de volver a administrar INF, tras un intervalo libre de 2 a 4 años (30). En este sentido, la experiencia clínica se limita esencialmente a tratamientos espaciados por períodos de tiempo de duración inferior a 15 semanas; por lo que no se conoce el riesgo de hipersensibilidad retardada cuando el intervalo libre oscila de 15 semanas a 2 años (12).

Enfermedades autoinmunes: En los

ensayos clínicos realizados el 24% de los pacientes presentaba anticuerpos antinucleares previamente a la administración de INF; dicha proporción aumentó hasta el 36% tras el tratamiento, si bien disminuyó en parte tras el tratamiento (23).

CONCLUSIONES

- En la EC, leve o moderada, el tratamiento dependerá de la localización anatómica. Los derivados del ácido aminosalicílico constituyen la primera opción del tratamiento. Cuando estos agentes se muestren insuficientes, o en los casos más graves (como por ejemplo, cuando se acompaña de síntomas constitucionales), pueden utilizarse combinaciones de estos fármacos o iniciar el tratamiento con corticosteroides. En algunos casos, la nutrición enteral podría constituir una alternativa.
- Cuando el paciente es refractario o dependiente al tratamiento con corticosteroides, se recomienda iniciar tratamiento con fármacos inmunosupresores. La falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor, puede conducir a la utilización de otros fármacos como el metotrexato o INF.
- Con relación al papel que podría representar el INF, algunos de los resultados de los estudios antes comentados, y de las series de casos clínicos recientemente publicadas, muestran ciertos aspectos prometedores. Como que, al mes de la administración una dosis única, la tercera parte de los sujetos que padecían formas leves o moderadas de EC, a pesar de haber recibido un tratamiento convencional previo, se encontraban en remisión completa. Así mismo, resulta destacable que, tras la administración de nuevas dosis de INF cada 8 semanas, en los casos de respuesta parcial, se consiguiese una remisión -a los 10 meses- de la cuarta parte del conjunto de pacientes tratados inicialmente.
- Los efectos iniciales del tratamiento desaparecen progresivamente, siendo limitado el conocimiento del efecto de las administraciones posteriores sobre la evolución de la enfermedad; si bien, se están desarrollando algunos estudios (ACCENT I y II) que podrían mejorar el conocimiento.
- El tratamiento con de INF (Remicade®) debería reservarse como último recurso tras fallo o intolerancia a los tratamientos disponibles con anterioridad, especialmente en caso de fistulas y en caso de corticodependencia cuando no se pueda utilizar azatioprina. Se precisa de mayor experiencia para establecer mejor los efectos del tratamiento repetido con INF y sus riesgos a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Rampton DS. Management of Crohn's disease. *BMJ* 1999; 319(7223): 1480-5.
- 2- Brullet E et al. Estudio epidemiológico sobre la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en cuatro áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1998; 110(17): 651-6.
- 3- Garnett WR et al. Treatment of Crohn's disease with infliximab. *Am J Health-Sys Pharm* 2001; 58: 307-15.
- 4- Hanauer SB et al. Advances in the management of Crohn's disease: economic and clinical potential of infliximab. *Clin Ther* 1998; 20(5): 1009-28.
- 5- Inflammatory bowel disease. *Merec Bull* 1999; 10(12): 45-8.
- 6- Botoman VA et al. Management of inflammatory bowel disease. *Am Fam Physician* 1998; 57(1): 57-68.
- 7- Sands E. Therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118(2): S68-82.
- 8- Modigliani R et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 911-8.
- 9- Tremaine WJ. The medical treatment of active Crohn's disease. *Drugs Today* 1999; 35 (Suppl. A): 89-96.
- 10- Tierney LM et al, editors. *Current medical diagnosis & treatment*. 14 th. Ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 110.
- 11- Infliximab. BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2001 marzo.
- 12- Infliximab: un recours ultime pour la maladie de Crohn. *Rev Prescr* 2000; 20(207): 420-3.
- 13- Sutherland L et al. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
- 14- Sutherland L et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
- 15- Steinhart AH et al. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
- 16- Bickston JJ et al. Treatment of Crohn's disease in the turn of the century. *N Engl J Med* 1998; 339: 401-2.
- 17- Sandborn W et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
- 18- Pearson CD et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
- 19- Elton E et al. The medical management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10(1): 1-22.
- 20- Zachos M et al. Enteral nutrition for inducing remission of Crohn's disease. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
- 21- Breedveld FC et al. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000; 355(9205): 735-40.
- 22- Ficha Técnica de Remicade® (infliximab). Schering-Plough SA (Febrero, 2001).
- 23- European Agency for the Evaluation of Medical Products. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Remicade®. London: 1999.
- 24- Targan SR et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337(15): 1029-35.
- 25- Rutgeerts P et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117(4): 761-9.
- 26- Present DH et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340(18): 1398-405.
- 27- D'Haens G et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: an European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116(5): 1029-34.
- 28- Agencia Española del Medicamento. Nota informativa sobre el riesgo de infección tuberculosa asociado a infliximab (Remicade®).
- 29- Bickston JJ et al. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 116: A731.
- 30- Hanauer SB et al. Delayed hypersensitivity to infliximab (Remicade) re-infusion after 2-4 year interval without treatment. *Gastroenterology* 1999; 116: A731.

En la revisión de este artículo ha participado como consultor externo el Dr. D. Carlos de Sola Earle, Servicio de Gastroenterología, Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

2 Tribuna Terapéutica

Lipodistrofia e inhibidores de la proteasa

RESUMEN

El síndrome de lipodistrofia -caracterizado por una redistribución anormal de la grasa corporal asociada a una serie de alteraciones metabólicas- se ha descrito en pacientes con infección por VIH, asociado principalmente al tratamiento antirretroviral y en particular, a los inhibidores de la proteasa. Por el momento no se conoce ningún tratamiento específico eficaz para esta situación y, aunque su aparición supone un perjuicio estético claro para los pacientes, por ahora no se han establecido sus posibles repercusiones a largo plazo. A pesar de la frecuencia de efectos adversos asociados a los medicamentos antirretrovirales -entre ellos lipodistrofia-, su uso en el tratamiento de la infección por VIH ha supuesto en los últimos años una mejora sustancial en la evolución y el pronóstico de los pacientes; por lo que su relación beneficio/riesgo debería de seguir considerándose positiva en estos enfermos.



El término de "lipodistrofia" (LP) se aplica a una entidad o síndrome no bien definido, que se caracteriza por la aparición de una serie de modificaciones en la distribución de la grasa corporal, entre las que destaca la pérdida de la misma en las piernas, brazos, cara y nalgas y la acumulación en el abdomen, la región cervicodorsal ("joroba de búfalo") y las mamas (en mujeres) (1-5). Si bien no se ha demostrado una relación definitiva, estos cambios suelen acompañarse de ciertas alteraciones metabólicas, como: incre-

mento de las concentraciones plasmáticas de colesterol total, triglicéridos y péptido-C; y, con menor frecuencia, resistencia a la insulina (asociada o no a intolerancia a la glucosa e hiperglucemia); y, ocasionalmente, el desarrollo de diabetes mellitus (3-6).

En los últimos años, diversas publicaciones han descrito la aparición de LP en pacientes infectados por VIH; si bien, se trata en su mayoría de observaciones de casos (o series) o de estudios epidemiológicos observacionales, no disponiéndose -por razones éticas- de ensayos clínicos sobre el tema

(1,2,5,7-12). Las estimaciones sobre su incidencia varían según los estudios, entre el 5-80% de los pacientes tratados con antirretrovirales, dependiendo del tipo de tratamiento (más frecuente con terapias en asociación) y en relación directa con su duración (2-6); existiendo cierta controversia sobre la influencia de otros factores como la edad y el sexo de los pacientes (1,2,5). Los síntomas de la LP suelen aparecer a los 6-12 meses del comienzo de la terapia antirretroviral e inicialmente, podrían pasar desapercibidos para el paciente. No existen criterios unificados de

diagnóstico y habitualmente, éste se realiza por reconocimiento subjetivo de los cambios morfológicos; lo cual podría explicar en parte la variabilidad existente en los datos sobre su prevalencia (3-6,13). Aunque la información sobre el desarrollo, la evolución y el pronóstico de la LP es limitada y no se ha precisado con exactitud, según los datos disponibles, parece que ésta suele empeorar de forma progresiva (1,2,6,13).

La mayoría de los casos de LP observados se han asociado al tratamiento con antirretrovirales inhibidores de la proteasa –indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir– sin que parezca que existan diferencias significativas entre ellos; produciéndose, por lo general, una mejoría de los síntomas de la LP e incluso la estabilización del paciente tras la supresión del tratamiento antirretroviral (1,2,4-6). Recientemente sin embargo, se ha descrito también su aparición en pacientes no tratados con antirretrovirales de este grupo, aunque parece que con menor frecuencia (1,2,4-6). El mecanismo por el que se produce este efecto no se ha establecido definitivamente, existiendo opiniones variadas e incluso contradictorias al respecto. En este sentido, hay autores que consideran que la aparición de LP no debería atribuirse exclusivamente al tratamiento antirretroviral, sino que debería considerarse la implicación de otros factores de riesgo dependientes de la propia enfermedad, tales como la carga viral y/o la situación inmunológica del paciente (1-6).

La aparición de LP en pacientes con VIH conlleva un importante porcentaje de abandonos del tratamiento antirretroviral, principalmente por razones estéticas y de "incomodidad" del paciente; si bien, por el momento, son inciertas sus repercusiones o complicaciones eventuales a largo plazo. Teó-

ricamente, las alteraciones metabólicas –lipídicas y glucídicas– que se producen en estos pacientes, podrían suponer un mayor riesgo cardiovascular para los mismos, especialmente para los fumadores y/o aquéllos con hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia (1-3,5,13).

El desconocimiento de su etiopatogenia junto a la ausencia de ensayos clínicos han motivado que, por el momento, no se disponga de ninguna medida preventiva ni se haya establecido un tratamiento específico eficaz para la LP, siendo éste tan sólo sintomático (1,3,5,6,13) y con resultados generalmente poco satisfactorios (3,5,6,13). Entre los tratamientos utilizados se incluyen: modificaciones del estilo de vida (ejercicio físico y dieta adecuada), agentes hipolipemiantes o hipocolesterolemiantes (gemfibrozilo, fenofibrato, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina), hipoglucemiantes orales (troglitazona*, metformina) y como última opción, cirugía plástica (3,5,6,13). Como alternativa del tratamiento, se ha propuesto la utilización de un régimen antirretroviral con inhibidores de la transcriptasa inversa en sustitución de los inhibidores de la proteasa, pero tal como se ha comentado, se han descrito algunos casos de LP asociados a aquéllos y por otra parte, este cambio podría afectar negativamente a la evolución de la infección por VIH (1,3,5,6,13).

En principio algunos autores recomiendan evitar, en la medida de lo posible, el uso de medicamentos para tratar la LP, por el riesgo de interacciones y efectos adversos que su uso podría representar en este tipo de pacientes (3,6). En todo caso, la decisión de suspender o modificar el tratamiento antirretroviral y/o de instaurar o no un tratamiento medicamentoso ante la aparición de LP, debería valorarse

individualizadamente, en función de la sintomatología y el impacto sobre la calidad de vida del paciente, de la duración estimada del tratamiento antirretroviral y de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (3,6,10,13). Algunos autores recomiendan la realización de controles metabólicos (de glucosa y lípidos) previos a la instauración de la terapia antirretroviral y de forma regular durante la misma (6,7).

CONCLUSIONES

La aparición de LP en pacientes con infección por VIH supone un perjuicio estético para los mismos pero por ahora, no se han establecido sus posibles complicaciones a largo plazo. Aunque la mayoría de los casos se han asociado al uso de medicamentos antirretrovirales y en particular, a los inhibidores de la proteasa, existe cierta controversia sobre la implicación exacta de estos medicamentos y la posible influencia de otros factores de riesgo. A pesar de la asociación de los medicamentos antirretrovirales a numerosos efectos adversos –incluyendo la LP–, su uso ha supuesto en los últimos años una mejora sustancial de la evolución y el pronóstico de los pacientes con infección por VIH; por tanto y, mientras que no se disponga de otros tratamientos con eficacia al menos similar y menor toxicidad, su relación beneficio/riesgo en estos pacientes debería de seguir considerándose claramente positiva.

(*) No comercializada en España.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Tableaux des principaux effets indésirables des antirétroviraux. *Rev Presc* 1999; 19(201): 894-900.
- 2- Répartition des graisses et inhibiteurs de la protéase du HIV. *Rev Presc* 1998; 18(189): 766-7.
- 3- Carr A et al. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356(9239): 1423-30.
- 4- Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis* 2000; 30(S2): S135-42.
- 5- Qaqish RB et al. HIV-associated

lipodystrophy syndrome. *Pharmacotherapy* 2000; 20(11): 13-22.

6- Behrens GM et al. Lipodystrophy Syndrome in HIV Infection. What is it, what causes it and how can it be managed?. *Drug Saf* 2000; 23(1): 57-76.

7- Carr A et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353(9170): 2093-9.

8- Williamson K et al. Protease inhibitor-induced lipodystrophy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(4): 635-6.

9- Lipodystrophy and HIV protease inhibi-

tors. *WHO Drug Inf* 1998; 12(4): 235-6.

10- Tsiodras S et al. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160(13): 2050-6.

11- Panse I et al. Lipodystrophy associated with protease inhibitors. *Br J Dermatol* 2000; 142(3): 496-500.

12- Pujol RM et al. HIV-1 protease inhibitor-associated partial lipodystrophy: clinicopathologic review of 14 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(2Part1): 193-8.

13- Martínez E et al. Lipodystrophy syndrome in patients with HIV infection. *Quality of*

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M^a Recalde Manrique.
SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hocés.
REDACCION CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Antonio Matas Hocés, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, José A. Durán Quintana, Javier Galiano Martínez, Fernando Gamboa Antónolo, Pablo García López, Luisa Hidalgo Ardánaz, M.^a Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, Francisco Martínez Romero, Antonio Peinado Álvarez, Julio Romero González, Manuel de la Rosa Fraile, José Sánchez Morillo, Javier Sepúlveda García de la Torre.
DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOMPOSICION: Portada, S.L. Granada.
IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.

